

mTOR-Inhibition durchbricht Hormonresistenz bei Mammakarzinom

Progressionsfreies Überleben hochsignifikant verlängert

ESMO
36

Einen vergleichbaren Fortschritt gab es seit der Einführung von Trastuzumab in die Brustkrebstherapie nicht mehr: Der mTOR-Inhibitor Everolimus verlängert bei hormonresistentem fortgeschrittenem Brustkrebs hochsignifikant das progressionsfreie Überleben um mehr als das Doppelte. Das zeigte eine wegen ihres deutlichen Vorteils vorzeitig gestoppte Phase-III-Studie, die Prof. José Baselga, Massachusetts General Hospital und Harvard Medical School, Boston, am europäischen multidisziplinären Krebskongress in Stockholm vorstellte.

Die Arbeit gilt als eine der wichtigsten Studien des Kongresses und könnte einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses bei östrogenrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen einleiten, urteilte auch der Diskutant der Studie, Dr. Fabrice André vom Institut Gustave Roussy in Paris. Den Gewinn für die Patientinnen ordnete er im gleichen Bereich ein wie beispielsweise den Vorteil durch Trastuzumab bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, Gefitinib bei EGFR-aktivem Adenokarzinom der Lunge oder Imatinib bei gastrointestinalen Stromatumoren.

Die vorbestehende oder sich unter Therapie entwickelnde Hormonresistenz bei fortgeschrittenem, Östrogenrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs (ER+/HER2-) ist prognostisch ungünstig. In dieser Situation ist der mTOR-Signalweg aktiviert.

Da sich der mTOR-Inhibitor Everolimus bereits in Phase II als Monotherapie und in Kombination mit Hormontherapie bei fortgeschrittenem ER+/HER2-negativem Brustkrebs als wirksam erwies, folgte nun BOLERO-2, eine doppelblinde randomisierte, 2:1 placebo-kontrollierte Multicenterstudie mit 724 postmenopausalen Frauen (ER+/HER2-). Sie waren vorhertherapiert und sprachen auf Letrozol oder Anastrozol nicht mehr an.

Alle Patientinnen wurden mit dem Aromatasehemmer Exemestan (25 mg/Tag) behandelt; 485 Frauen erhielten zusätzlich Everolimus, 239 Placebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Einschätzung der Untersucher; einer der weiteren Endpunkte war die unabhängige (zentrale) Beurteilung des PFS.

Die Beurteilung durch die Prüfarzte erbrachte unter der Kombination Exemestan/Everolimus ein progressionsfreies Überleben von 6,9 Monaten, unter Placebo von 2,8 Monaten, eine Risikoreduktion um 57% ($p < 0,0001$). Die Subgruppen (Vorliegen von Knochenmetastasen, viszeraler Befall, Anzahl der Vortherapien, Chemotherapie als Vortherapie) profitierten durchgehend vergleichbar. Die zentrale Beurteilung der Progression zeichnete ein noch schärferes Bild, mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von 10,6 Monaten gegenüber 4,1 Monaten unter Placebo (Risikoreduktion um 64%, $p < 0,0001$).

Everolimus ist damit das erste Medikament, das die Wirkung der Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem ER+/HER2-Brustkrebs klinisch relevant verbessern kann. Der Gewinn ist für einen metastasierten Tumor ungewöhnlich und wurde in diesem Ausmass bei östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs bisher noch nie beobachtet.

Everolimus ist mit onkologischer Indikation bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer Sunitinib- oder Sorafenib-Therapie zugelassen. Das Nebenwirkungsprofil ist bekannt und zeigte sich hier vergleich- und beherrschbar. Die häufigsten Grad 3- und 4-Nebenwirkungen sind Stomatitis, Anämie, Dyspnoe, Hyerglykämie, Fatigue, Pneumonitis und Anstieg der Leberenzyme. Der Publikation der Ergebnisse in Schriftform und der Zulassung sehen Onkologen nun mit Spannung entgegen.

▼ Dr. med. Ulrike Novotny

mTOR: mammalian target of rapamycin

BOLERO-2: Breast cancer trials of oral everolimus-2

